

University of Groningen

Stress and anxiety

Korte, Sijmen Mechiel

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1991

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Korte, S. M. (1991). *Stress and anxiety: A behavioural pharmacological study of neuroendocrine and autonomic correlates in rats*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

and conditioned

loet, E.R., 1987,
n of the type 2
-128.

wy, S., Gozlan, H.,
e 5-HT1 receptor
e-treated rats. J.

1989, Differential
e rat: use of two
(s) as a model. J.

ty-reducing action
80-183.

Effect of the 5-HT
ilization of the rat

5, Regulation of
troph responses,

Samenvatting

Het centrale zenuwstelsel en het endocriene systeem beïnvloeden elkaar om op de juiste manier te reageren op de veranderingen in de omgeving van het individu. Zo reageert het lichaam tijdens vechten en vluchten (fight and flight) met een activatie van het bijniemergsysteem (Cannon). Dit leidt tot afgifte van het hormoon adrenaline. Adrenaline speelt, o.a. via glucose afgifte, een belangrijke rol bij het bevorderen van lichamelijke processen tijdens acute bedreigende omstandigheden. Blootstelling van het lichaam aan schadelijke factoren (stressoren), zoals ontstekingen, verwondingen en vergiften, leidt tot een "alarmreactie" van het lichaam. Selye definieerde de niet-specifieke reactie van het lichaam op alle eisen die eraan gesteld worden als stress. Deze niet-specifieke reactie wordt gekenmerkt door de activatie van het hypothalamus-hypofysebijnierschorsstelsel met als gevolg een afgifte van o.a. corticosteron (cortisol). Deze glucocorticoïden beschermen via feedbackmechanismen het organisme tegen zijn eigen primaire reacties op stressoren. De glucocorticoïden grijpen aan op de hersenen (doelorgaan) en beïnvloeden vervolgens de gemoedstoestand, perceptie en cognitieve processen. Naast fysieke prikkels kunnen ook psychische prikkels leiden tot een activatie van het hypofyse-bijnierschorsstelsel. Onze kennis over in hoeverre er overlappende neurale systemen bestaan welke de neuroendocriene-, autonome- en gedragsresponsen reguleren is nog steeds zeer fragmentarisch. Tevens begrijpen we nog niet volledig de chemische aard van informatieoverdracht van de betrokken neurale systemen, die verantwoordelijk zijn voor het coördineren van de stress responsen.

De voornaamste vraagstelling in dit proefschrift is of veranderingen in het neuroendocriene systeem onder verschillende omstandigheden leiden tot veranderingen in het gedrag en de fysiologie (hartslagfrequentie en bloeddruk) tijdens blootstelling aan geconditioneerde (d.w.z. reeds bekende) emotionele stressoren. Farmacologische gereedschappen, omgevingsfactoren en verschillende leeftijdsgroepen werden gebruikt om de mogelijke koppeling (of ontkoppeling) tussen fysiologie en gedrag te bestuderen. De term "stress" wordt in dit proefschrift gebruikt als de respons (specifiek en niet-specifiek) van het lichaam op bedreigende veranderingen in zijn omgeving, terwijl de term "stressor" de betekenis heeft van stimulus. Als proefdier werd de rat gebruikt. Om autonome en endocriene variabelen te kunnen meten, werd gebruik gemaakt van permanente hart- en/of aortacatheters en miniatuur hartslagfrequentie FM-zenders. Hierdoor konden gedurende

iedere gedragstoestand, dus ook tijdens bijvoorbeeld slaap, kleine hoeveelheden bloed worden afgenomen en hartslagfrequentie en bloeddruk worden gemeten. Om de relaties tussen gedrag, fysiologie en hormonen te bestuderen werden verschillende wegen bewandeld.

Ten eerste werd de mate waarin het dier een bedreigende situatie kon beheersen gemanipuleerd. Een dag na een onaangename ervaring werden de gevolgen van emotionele (psychische) stressoren bestudeerd. Afhankelijk van de omgevingsfactoren kan een individu verschillend met een bedreigende situatie omgaan. Als stressbron werden lichte, kortdurende elektrische prikkels gebruikt. Verder werd stress opgewekt door het proefdier te confronteren met een getrainde vechtersrat.

Ten tweede werd het functioneren van de hersenen direct beïnvloed door gebruik te maken van een lichaamseigen stof, het neuropeptide CRH (corticotropin-releasing hormone), waarvan wordt aangenomen dat het gedragsreacties en andere lichaamsreacties kan opwekken welke kenmerkend zijn voor stress. Tevens werd er gebruik gemaakt van psychofarmaca welke de angsttoestand in het dier kunnen beïnvloeden. Psychofarmaca zijn chemische stoffen die, via een selectieve invloed op het centrale zenuwstelsel, min of meer karakteristieke wijzigingen teweeg brengen in de manier waarop gebeurtenissen ervaren worden. In de hersenen zijn bepaalde gebieden (b.v. het limbisch-middenhersen circuit) betrokken bij emoties. In deze hersengebieden bevinden zich receptoren (o.a. 5-HT_{1A}) waaraan de neurotransmitter serotonine kan binden. In de afgelopen jaren is een nieuwe generatie van anxiolytica ontwikkeld, de 5-HT_{1A} agonisten, waarvan de stof ipsapiron een voorbeeld is. Van deze anxiolytica wordt aangenomen dat ze een angstdempende werking uitoefenen via de serotonerge $1A$ receptoren, en minder bijwerkingen vertonen dan de bekende medicamenten valium en librium. Er werd onderzoek gedaan naar mogelijke "anti-stress" werking van het nieuwe psychofarmacon.

Tenslotte werd er onderzoek verricht naar de invloed van verouderingsprocessen op stressresponsen. Het is bekend dat gedurende het ouder worden, betrokken centrale en perifere regelsystemen worden aangetast. In hoeverre dit consequenties heeft voor de relaties tussen gedrag, cardiovasculaire en hormonale responsen als reactie op emotionele stressoren werd onderzocht.

De resultaten verkregen uit het onderzoek betreffende omgevingsvariabelen laten zien dat een verschil in de mate van beheersbaarheid van een bedreigende situatie sterk bepalend is voor het neuroendocriene reactiepatroon. Beschikt het dier over geen enkele mogelijkheid om de dreiging die uitgaat van de stressbron te verminderen dan reageert het dier met een algehele neuroendocriene activatie. Dit zien we na verlies van getrainde vechtersrat of na een onvermijdbare elektrische prikkel (hoofdstuk 4,5,10). Ratten welke in de thuiskooi geconfronteerd zijn met een staafje waarmee ze de voorgaande dag een lichte pijn prikkel hebben gekregen kunnen hierop, afhankelijk van de omgevingsfactoren, verschillend reageren. In de aanwezigheid van zaagsel wordt het staafje actief met zaagsel bedekt en in de afwezigheid van zaagsel kunnen de dieren het staafje niet bedekken en reageren ze

gedragmatig met immobiel. Het dier kan een gedragsstrategie daar de rat meer ontvangt. Kan het dier de rat begraven) dan gaat het actiever. Het dier kan sympathische zenuwvezels. Het dier kan passiviteit te vertonen, dan. Het dier kan bloed (hoofdstuk 7). Zowel het dier kan bekende stressor treedt er. Het dier kan "klassieke" stresshormoon. Het dier kan afgiftepatronen, als reactie. Het dier kan opgedane ervaringen waarb. Het dier kan groot belang zijn.

In onze studies oefent het dier op gedrag, fysiologie en n. Het dier kan situatie (angst voor elekt. Het dier kan geïnduceerde hartslagfrequentie. Het dier kan verminderen (hoofdstuk 2),. Het dier kan (hoofdstuk 5). Actieve c. Het dier kan hartslagfrequentiestijging. Het dier kan hartslagfrequentiestijging a. Het dier kan ipsapiron geen invloed op. Het dier kan Merkwaardigerwijze leidt s. Het dier kan stressbeheersing (passief c. Het dier kan spiegels in het bloed (ho. Het dier kan stimuleren van postsynapti. Het dier kan hypothalamus (hoofdstuk. Het dier kan neuroendocriene activatie. Het dier kan gelokaliseerde 5-HT_{1A} rece.

In het geval dat een c. Het dier kan verlies van een ervaren v. Het dier kan een dag hierna met een t. Het dier kan leidt tot de hypothese d. Het dier kan worden voor stimulatie r. Het dier kan uitgesloten worden da. Het dier kan autoreceptoren leidt tot. Het dier kan worden dat de psychisch. Het dier kan hebben op de werking v.

ine hoeveelheden bloed
gemeten. Om de relaties
llende wegen bewandeld.
e situatie kon beheersen
gevolgen van emotionele
factoren kan een individu
verden lichte, kortdurende
door het proefdier te

beïnvloed door gebruik te
ropin-releasing hormone),
ere lichaamsreacties kan
er gebruik gemaakt van
eden. Psychofarmaca zijn
zenuwstelsel, min of meer
op gebeurtenissen ervaren
h-middenhersenen circuit)
receptoren (o.a. 5-HT_{1A})
open jaren is een nieuwe
van de stof ipsapiron een
n angstdempende werking
rkingen vertonen dan de
daan naar mogelijke "anti-

verouderingsprocessen op
en, betrokken centrale en
sequenties heeft voor de
als reactie op emotionele

evingsvariabelen laten zien
nde situatie sterk bepalend
geen enkele mogelijkheid
reageert het dier met een
etrainde vechtersrat of na
en welke in de thuiskooi
dag een lichte pijnprikkel
ingsfactoren, verschillend
met zaagsel bedekt en in
bedekken en reageren ze

gedragmatig met immobiliteit. Deze immobiliteit wordt gezien als een passieve gedragsstrategie daar de rat, door onbeweeglijk te zijn, vervolgens geen elektrische prikkels meer ontvangt. Kan het dier actief iets doen om de dreiging te verminderen (b.v. staafje begraven) dan gaat het actieve gedrag gepaard met het afgeven van noradrenaline uit de sympathische zenuwvezels. Echter, probeert het dier de dreiging te verminderen door passiviteit te vertonen, dan zien we alleen een verhoging van de corticosteron gehalten in het bloed (hoofdstuk 7). Zowel bij de actieve als bij de passieve wijze van omgaan met de bekende stressor treedt er merkwaardigerwijze geen verhoging op van de afgifte van het "klassieke" stresshormoon adrenaline. Er kan worden geconcludeerd dat de hormonale afgiftepatronen, als reactie op emotionele stressoren, worden beïnvloed door eerder opgedane ervaringen waarbij de mogelijkheden tot beheersing van de dreiging van uitermate groot belang zijn.

In onze studies oefent het psychofarmacon ipsapiron een gedifferentieerde invloed uit op gedrag, fysiologie en neuroendocrien systeem. Als anticipatie op een onbeheersbare situatie (angst voor elektrische prikkel), reageert een dier met een parasympathisch geïnduceerde hartslagfrequentiedaling. Ipsapiron is in staat deze stressrespons te verminderen (hoofdstuk 2), terwijl neuroendocriene responsen zelfs verder kunnen toenemen (hoofdstuk 5). Actieve controle van de bedreigende situatie gaat gepaard met een hartslagfrequentiestijging. Na behandeling met ipsapiron neemt zowel de hartslagfrequentiestijging als het actieve gedrag af (hoofdstuk 3). Daarentegen heeft ipsapiron geen invloed op de passieve controle van de bedreigende situatie (hoofdstuk 7). Merkwaardigerwijze leidt stimulatie van 5-HT_{1A} receptoren, onafhankelijk van de manier van stressbeheersing (passief of actief), tot een verhoging van de corticosteron en adrenaline spiegels in het bloed (hoofdstuk 6,7). Dit kan voor een deel verklaard worden door het stimuleren van postsynaptische 5-HT_{1A} receptoren in de paraventriculaire kern gelegen in de hypothalamus (hoofdstuk 6). Deze op het eerste gezicht tegenstrijdige resultaten, de neuroendocriene activatie en de angstdempende werking, suggereren dat verschillend gelokaliseerde 5-HT_{1A} receptoren hieraan ten grondslag liggen.

In het geval dat een dier een onbeheersbare stress-ervaring heeft meegemaakt, zoals het verlies van een ervaren vechtersrat of onvermijdbare elektrische prikkel, reageert het dier een dag hierna met een toegenomen hormonale respons op de toediening van ipsapiron. Dit leidt tot de hypothese dat delen van het serotonerge systeem (postsynaptisch) gevoeliger worden voor stimulatie na een onbeheersbare stress-ervaring (hoofdstuk 4,5). Het kan niet uitgesloten worden dat het minder gevoelig worden van presynaptische 5-HT_{1A} autoreceptoren leidt tot een toegenomen respons na ipsapiron toediening. Het kan gesteld worden dat de psychische gesteldheid en het milieu waarin het individu verkeert invloed kan hebben op de werking van het hier gebruikte psychofarmacon ipsapiron.

Centrale toediening van het neuropeptide CRH leidde tot een gedragsactivatie welke gepaard ging met een stijging van bloeddruk, hartslagfrequentie en noradrenaline en corticosteron spiegels (hoofdstuk 8,9). In bijnierloze dieren treden deze gedragsactivatie en hartslagfrequentiestijging niet op (hoofdstuk 8). Dit suggereert dat het bijnierschorshormoon corticosteron aanwezig moet zijn voor het optreden van deze responsen. Centraal toegediende corticosteroid antagonisten zijn echter niet in staat deze gedrags- en cardiovasculaire responsen als gevolg van CRH toediening volledig te blokkeren. Het is goed mogelijk dat dit verschil een gevolg is van een andere steroid receptor/peptide toestand in de hersenen als gevolg van bijnierloos maken. Opmerkelijk was dat na blokkade van de corticosteroid receptoren (GRs) in de hersenen, CRH een stijging kon veroorzaken in de adrenaline spiegels. Dit suggereert dat het bijnierschorshormoon corticosteron betrokken is bij een "feedback- mechanisme" welke een rol speelt bij de remming van adrenaline afgifte.

De invloed van veroudering op bloeddruk, hartslagfrequentie en hormoon spiegels werd bestudeerd onder rust- en stressomstandigheden. In de twee jaar oude ratten, hetgeen als oud mag worden beschouwd, werd een verhoogde bloeddruk en verlaagde hartslagfrequentie gemeten onder rustomstandigheden. Tijdens blootstelling aan psychische stressoren lieten de oudere dieren geen afwijkend gedrag zien ten opzichte van de jongere dieren. Desalniettemin werden er toch leeftijdsafhankelijke veranderingen in hormonale (afgenomen noradrenaline respons) en cardiovasculaire responsiviteit (afgenomen bloeddruk respons) gemeten (hoofdstuk 10). Deze veranderingen werden met name gezien in die oude ratten welke geen controle hadden over de stressor. In dezelfde dieren werden basaal verhoogde corticosteron spiegels gemeten, hetgeen een veranderde corticoid receptor toestand in de hersenen van deze oude dieren suggereert.

SLOTOPMERKINGEN

Dit proefschrift heeft geleid tot de volgende conclusies en nieuwe hypotheses:

I. De manier waarop een dier kan omgaan met een bekende stressbron (coping) heeft invloed op het optreden en patroon van hormonale en cardiovasculaire stressresponsen. Indien het dier de mogelijkheid heeft om actief danwel passief de dreiging te verminderen treedt er geen adrenaline verhoging op. De passieve dieren laten met name een corticosteron stijging zien, terwijl er in de actieve dieren een toename in noradrenaline en hartslagfrequentie optreedt.

II. Het psychofarmacon ipsapiron, welke het serotonerge systeem beïnvloedt, heeft een angstdempende en "anti-stress" werking in dieren die een bekende stressvolle situatie actief

proberen te controleren (anticipatie / genade). Het voorkomen van hersenniveaus betrekende neuroendocriene aspecten op grondslag liggen aan kunnen betekenen de mogelijkheden

III. De studie van serotonerge systemen hypersensitieve postautoreceptoren.

V. Na bestudering stressresponsen k cardiovasculaire systemen een differentiatie noradrenaline na CRH-geïnduceerde

VI. Veroudering cardiovasculaire systemen gehandhaafd blijven oncontroleerbare betrokken bij gevoelig kunnen zijn

De hier vermeld van stress op ziekte interacties tussen in de ontwikkelingsonderzoek is nodig een juiste manier

gedragsactivatie welke
en noradrenaline en
deze gedragsactivatie en
et bijnierschorsormoon
te responsen. Centraal
aat deze gedrags- en
e blokkeren. Het is goed
ptor/peptide toestand in
dat na blokkade van de
g kon veroorzaken in de
corticosteron betrokken is
van adrenaline afgifte.

n hormoon spiegels werd
oude ratten, hetgeen als
laagde hartslagfrequentie
ische stressoren lieten de
an de jongere dieren.
leringen in hormonale
it (afgenomen bloeddruk
name gezien in die oude
le dieren werden basaal
lerde corticoïd receptor

ve hypothesen:

stressbron (coping) heeft
asculaire stressresponsen.
dreiging te verminderen
i laten met name een
name in noradrenaline en

em beïnvloedt, heeft een
stressvolle situatie actief

proberen te controleren of die een oncontroleerbare aversieve prikkel verwachten (anticipatie / generalisatie). Daarentegen kan ipsapiron de neuroendocriene stress respons niet voorkomen. Hetgeen suggereert dat het serotonerge systeem op verschillende hersenniveaus betrokken is bij mechanismen die een rol spelen in geconditioneerde angst en neuroendocriene activatie. Impliciet betekent dit dat er verschillende hersenmechanismen ten grondslag liggen aan stressresponsen en geconditioneerde angst. Voor de kliniek zou dit kunnen betekenen dat de werking van ipsapiron als "anti-stress farmacon" afhankelijk is van de mogelijkheden tot stresshantering en de psychische gesteldheid van het individu.

III. De studies hebben geleid tot de hypothese dat een onbeheersbare stresservaring het serotonerge systeem gevoeliger maakt voor stimulatie door 5-HT_{1A} agonisten a.g.v. hypersensitieve postsynaptische 5-HT_{1A} receptoren of hyposensitieve presynaptische 5-HT_{1A} autoreceptoren.

V. Na bestudering van peptiderge (CRH) en steroid mechanismen in de organisatie van stressresponsen komen we tot de conclusie dat de verschillende neuroendocriene en cardiovasculaire systemen afzonderlijk geactiveerd of geremd kunnen worden, wat leidt tot een differentiatie in de stressresponsen. De toename in hartslagfrequentie, bloeddruk en noradrenaline na centrale CRH toediening kunnen voor een deel worden verklaard door de CRH-geïnduceerde gedragsactivatie.

VI. Verouderingsprocessen (centraal of in de periferie) leiden tot veranderingen in het cardiovasculaire systeem en neuroendocriene systeem terwijl de gedragsresponsen normaal gehandhaafd blijven. Deze veranderingen komen met name aan het licht tijdens en na een oncontroleerbare stressvolle gebeurtenis. Bovenstaande suggereert dat mechanismen betrokken bij gedrag en fysiologie verschillend georganiseerd kunnen zijn en verschillend gevoelig kunnen zijn voor verouderingsprocessen.

De hier vermelde bevindingen zijn belangrijk voor toekomstig onderzoek naar de invloed van stress op ziektebeelden als angststoornissen, depressie en dementie. De invloeden van interacties tussen centrale en/of perifere serotonerge, peptiderge, en corticoïd mechanismen in de ontwikkeling van de genoemde pathologieën verdienen meer aandacht. Verder onderzoek is nodig om een beter inzicht te krijgen in de exacte pathomechanismen en om een juiste manier te vinden voor behandeling.